FACULTE DE MEDECINE

NECKER ENFANTS MALADES

UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N° 34

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne CAEN, née GAREL

le 8 février 1946

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

RESULTATS OBTENUS AVEC L'A.C.T.H. DE SYNTHESE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME INFANTILE

Président : M. André MEYER, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE

NECKER ENFANTS MALADES

UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne CAEN, née GAREL

le 8 février 1946

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

RESULTATS OBTENUS AVEC L'A.C.T.H. DE SYNTHESE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME INFANTILE

Président : M. André MEYER, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur André MEYER

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir
accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques VIALATTE

qui m'a suggéré le sujet de ce travail
et m'a guidée dans sa réalisation.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean PAUPE

qui m'a si utilement conseillée

Je tiens à exprimer
mes remerciements respectueux.

PLAN

	Pages
INTRODUCTION	1
GENERALITES	3
I - Place de l'hormonothérapie dans le traitement de l'asthme	3
II - Choix offerts par l'hormonothérapie	4
MATERIEL ET METHODES	7
I - Le Tétracosactide	7
II - Choix des malades	9
RESULTATS	15
I - Activité thérapeutique	19
. critères de jugement . efficacité du traitement	
II - Tolérance	26
DISCUSSION	29
I - Mécanisme d'action des glucocorticoïdes et de l'ACTH	29
II - Indication du Tétracosactide dans l'asthme	30
III - Analyse des résultats	31
CONCLUSION	35

INTRODUCTION

Ce travail repose sur l'étude de 32 observations d'enfants asthmatiques traités par le Tetracosactide sous sa forme Immédiate ou Retard dans le Service du Professeur Agrégé J. VIALATTE, à l'Hôpital des Enfants-Malades de PARIS.

°
° °

GENERALITES

I - PLACE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Bien que l'hormonothérapie représente actuellement le traitement le plus efficace de la crise d'asthme et de la maladie asthmatique, ses inconvénients fréquents, et parfois graves, doivent en limiter les indications.

L'hormonothérapie ne paraît pas justifiée dans les asthmes bénins, dont la Théophylline ou les Sympathicomimétiques béta suffisent à soulager les crises brèves, peu fréquentes, peu intenses, ni dans les cas où le traitement préventif s'avère actif.

Par contre, si la maladie s'aggrave, l'hormonothérapie est justifiée. Par ordre de gravité croissante, les indications sont les suivantes :

- crise grave, rebelle aux médications mineures

- attaque prolongée

- crises très récidivantes ; on a établi, en fonction de la fréquence des crises, une classification des asthmes en 4 groupes :

. dans les asthmes de type I, les crises surviennent de façon occasionnelle, peu fréquentes.

. dans les asthmes de type II, la fréquence est supérieure, ne dépassant pas une à deux crises par mois.

. dans les asthmes de type III, les crises sont au moins hebdomadaires.

. enfin, dans les asthmes de type IV, leur survenue est quotidienne.

L'hormonothérapie est justifiée dans les asthmes III et IV.

- Etat de mal asthmatique.

- Il faut ajouter à ces indications la nécessité parfois de prescrire un traitement hormonal avant un traitement préventif : cure climatique, désensibilisation spécifique délicate, et surtout traitement par le cromoglycate disodique.

II - CHOIX OFFERT PAR L'HORMONOTHERAPIE

Nous disposons actuellement des corticoïdes de synthèse et de l'ACTH extractive ou synthétique.

Les corticoïdes, qu'on peut administrer selon des modalités variables (voie digestive ou parentérale - forme immédiate ou retard) offrent une grande efficacité, mais sont la cause d'inconvénients non négligeables. Parmi ceux-ci, le ralentissement de la croissance chez l'enfant, l'ostéoporose, les accidents digestifs, les troubles métaboliques, les perturbations musculaires ou neuropsychiques sont les plus fréquents, sans oublier la difficulté de sevrage après traitement prolongé, par inhibition des fonctions surrénale et hypophysaire.

Avec l'introduction dans la thérapeutique de l'hormone corticotrope, on espère obtenir une action comparable à celle des glucocorticoïdes et éviter les effets secondaires dûs à la freination hypophysaire.

L'ACTH extractive est restée peu employée à cause de son caractère fortement antigénique, responsable d'accidents d'intolérance et d'une baisse de son efficacité dans les traitements prolongés.

Par contre, l'ACTH de synthèse qui ne possède pas de propriétés antigéniques, est dépourvue de cet inconvénient majeur de l'hormone naturelle.

°
° °

MATERIEL ET METHODES

I - LE TETRACOSACTIDE

A - Structure chimique

Le Tetracosactide, ou β_1 - 24 Corticotrophine, est constitué par les 24 premiers acides aminés de la molécule d'ACTH naturelle, qui en comporte elle-même 39.

Il est apparu que cette séquence de 24 acides aminés réalisait pleinement les différentes actions métaboliques de l'ACTH naturelle, en laissant de côté, avec la suite de la chaîne, les principaux vecteurs de la spécificité immunologique. On sait que l'ACTH agit essentiellement en stimulant les zones réticulée et fasciculée de la cortico-surrénale, en leur faisant secréter des glucocorticoïdes et des stéroïdes sexuels, mais pratiquement pas d'aldostérone. Cette sécrétion s'accompagne d'une hyperplasie des surrénales.

La principale action extra-surrénalienne de l'ACTH est la stimulation des mélanocytes, dus à l'analogie de sa structure chimique avec celle de l'hormone mélanotrope.

Le rôle thérapeutique de l'ACTH dans l'asthme est dû à l'action des glucocorticoïdes. Le mode d'action dans l'asthme de la corticothérapie d'une part, et celui de l'ACTH-thérapie d'autre part, reposent sur le même mécanisme; ce dernier sera exposé plus loin.

B - Présentations

Le Tetracosactide se présente sous une forme immédiate et sous une forme retard, dans laquelle le principe actif est supporté par un complexe d'hydroxyde de zinc.

Le Tetracosactide-immédiat peut s'administrer par voie intra-veineuse ou intra-musculaire et se présente en ampoules dosées à 0,25 mg.

Le Tetracosactide-retard se présente en ampoules injectables, uniquement par voie intra-musculaire et dosées soit à 0,50 mg, soit à 1 mg.

C - Particularités pharmacodynamiques

Une injection intra-musculaire unique de 0,25 mg de Tetracosactide-immédiat élève très rapidement la cortisolémie, avec, au bout d'une heure, un pic de cortisolémie à 35 µg/100 ml en moyenne ; la cortisolémie revient à son taux antérieur quatre heures après injection.

Une injection intra-musculaire unique de 1 mg de Tetracosactide-retard entraîne une élévation de la cortisolémie aussi rapide, jusqu'à un pic de 60 µg/100 ml atteint au bout de quatre heures ; la cortisolémie revient à son taux initial 24 à 30 heures après injection (1, 7).

Nous voyons donc d'après ces données qu'on peut aussi bien utiliser, dans les cas d'urgence, la forme retard que la forme immédiate, la première ayant sur la seconde l'avantage de maintenir la cortisolémie à un taux élevé après une seule injection, pendant plus de 24 heures.

Pour obtenir une cortisolémie durable avec le Tetracosactide immédiat, on l'administre habituellement sous forme de perfusion intra-veineuse.

La posologie du Tetracosactide en traitement d'attaque chez l'enfant est d'environ 1 mg par mètre carré de surface corporelle, soit des doses quotidiennes allant de 0,25 mg à 1 mg. La durée de ce traitement d'attaque n'est pas systématisable. Elle est entièrement fonction du tableau clinique. Lorsqu'on a utilisé pour le traitement d'attaque le Tetracosactide-immédiat, il est logique de lui substituer la forme retard dont l'administration offre une grande commodité. Il est en effet facile de diminuer les doses :

- en espaçant progressivement les injections

- en diminuant la quantité injectée.

Il est ainsi possible de réaliser un sevrage progressif avec moins de risques de rebond qu'avec les corticoïdes.

II - CHOIX DES MALADES

A - Définition des malades

Nous avons repris l'histoire clinique de 32 enfants asthmatiques, dont l'âge s'échelonnait entre 3 ans et 16 ans, soit une moyenne d'âge de 9 ans 4 mois, avec un écart-type (déviation standard) de 4 ans.

La durée d'évolution de leur asthme antérieure à ce traitement s'échelonnait entre 0 et 11 ans et demi, soit une durée moyenne d'évolution de 4 ans 10 mois, avec un écart-type de 3 ans.

On peut répartir ces enfants d'après le type d'asthme qu'ils présentaient, de la manière suivante :

- 19 enfants présentaient au début du traitement un asthme de type III, défini, comme nous l'avons dit plus haut, par la survenue de crises hebdomadaires, voire un peu plus fréquentes.

- 9 présentaient un asthme de type IV, avec des crises quotidiennes. Dans cette catégorie rentrent cinq cas d'asthme à dyspnée continue.

- 4 enfants, à l'instauration du traitement, étaient en état de mal asthmatique.

B - Traitements antérieurs

Les traitements suivis antérieurement se décomposaient de la manière suivante :

1) traitement de fond :

. désensibilisation spécifique : 15 cas

. désensibilisation non spécifique : 3 cas

. cromoglycate disodique : 7 cas.

2) traitement des crises :

. dérivés xanthiques (théophylline et dérivés) : 6 cas

. corticoïdes : 29 cas.

C - Conduite du traitement par le Tetracosactide

Les modalités, en fonction du type d'asthme, n'ont pas été très systématiques :

Les doses unitaires, c'est-à-dire par injection, étaient, dans la majorité des cas, de :

- 0,25 mg pour le Tetracosactide-immédiat

- 0,50 mg pour le Tetracosactide-retard.

Les doses en général étaient dégressives par espacement des injections dans le temps, quelquefois par diminution de la dose unitaire.

Les deux types de Tetracosactide ont été autant utilisés l'un que l'autre dans les différents types d'asthme. (On a vu en effet qu'on peut prescrire en urgence aussi bien la forme-retard que la forme-immédiate).

Le type de Tetracosactide utilisé et les modalités thérapeutiques en fonction du type d'asthme sont résumés dans les tableaux n° 1 et 1 bis.

Type d'asthme / Traitement	III	IV	EM
Tetracosactide-retard	12	7	2
Tetracosactide-immédiat	2	0	1
T. retard + T. immédiat	5	2	1
TOTAL	19	9	4

Tableau n° 1 - Type de Tetracosactide en fonction du type d'asthme

Type d'asthme	Tetracosactide - immédiat			Tetracosactide - retard		
	dose moyenne 1er jour	durée moyenne traitement	dose totale moyenne	dose moyenne 1er jour	durée moyenne traitement	dose totale moyenne
III	0,30	12	3,85	0,75	40	6,5
IV				0,77	152	15,3
EM	0,50	2	0,75	0,66	3,66	1,8

Tableau n° 1 bis - Modalités thérapeutiques en fonction du type d'asthme

D - Traitements associés au Tetracosactide

- 11 malades ont reçu dans le même temps du cromoglycate disodique.

- 4 n'ont pas interrompu la désensibilisation spécifique entreprise avant le traitement.

- 2 ont reçu incidemment de la Théophylline, prescrite en dehors de l'hôpital.

° ° °

RESULTATS

Un résumé de l'histoire clinique des enfants de notre étude figure dans les tableaux n° 2, n° 3, n° 4.

Sexe	Age Années	Traitement antérieur	Indications	Traitement associé	Action thérapeutique			Tolérance	Croissance
					Fréquence des crises	Intensité des crises	Gene entre les crises		
F	3 1/2	Corticoïdes Allerglobuline Cromoglycate	Asthme	Cromoglycate	Disparition			Bonne	
F	5 1/2	Corticoïdes Allerglobuline désensibil.	"	Cromoglycate	↘	↘		"	
M	6	Corticoïdes Désensibil.	"	Cromoglycate	↘	Légèrement ↘		"	
M	4 1/2	Corticoïdes Allerglobuline Cromoglycate	"		Disparition		Disparition	"	
F	7	Théophylline Corticoïdes Cromoglycate	"	Cromoglycate Antibiotiques	Inchangée	Inchangée	Inchangée	"	
F	15	Corticoïdes Cures Désensibil.	"	Corticoïdes	transi-toire ↘	transi-toire ↘	transi-toire ↘	"	
F	10	Corticoïdes	"			↘		"	
F	13	Corticoïdes	"	Cromoglycate	transi-toire ↘	transi-toire ↘		"	
F	5	Corticoïdes désensibilis. Antibiotiques	"	Cromoglycate désensil.	↘			"	
F	13	Désensibil. Corticoïdes Théophylline	"	Corticoïdes	Disparition	Disparition	Disparition	"	
M	3 1/2	Corticoïdes désensibil.	"		↘	Inchangée		"	
M	3	Corticoïdes	"		↘	↘		"	
M	8 1/2	Corticoïdes désensibil. Cromoglycate	"	Désensibil.	transi-toire ↘	transi-toire ↘		"	
F	14	Désensibil. Corticoïdes	"	Désensibil.	↘		↘	"	
M	12	Désensibil. Corticoïdes	"	Désensibil.	Inchangée			"	
M	2	Corticoïdes Antibiotiques	"		Disparition			"	
F	10	Désensibil. Corticoïdes Théophylline	"			↘	↘	"	Normale
F	10	Cromoglycate Corticoïdes	"	Cromoglycate	↘			"	
M	16	Cromoglycate Corticoïdes Désensibil.	"	Cromoglycate	↘			"	Normale

Tableau No 2 – TABLEAU RECAPITULATIF DE L'HISTOIRE CLINIQUE DES 19 CAS D'ASTHME DE TYPE III

Sexe	Age Années	Traitement antérieur	Indications	Traitement associé	Action thérapeutique			Tolérance	Croissance
					Fréquence des crises	Intensité des crises	Gene entre les crises		
M	9 1/2	Corticoïdes Désensibil. cures	Asthme IV	Cromoglycate	↘↘	↘	Disparition	Bonne	
F	14	Corticoïdes Théophylline désensibil.	"	Cromoglycate	Disparition		Disparition	"	Normale
M	8	Corticoïdes Théophylline	"		Disparition		Disparition	"	
M	14 1/2	Corticoïdes tranquillisants	"		↘	Inchangée	↘↘	"	
M	17	Corticoïdes Cromoglycate Désensibil.	"	Cromoglycate	↘↘	↘↘		"	
F	12	Corticoïdes	"	Cromoglycate	↘	↘	↘	"	Normale
M	15	Corticoïdes Cures	"		↘	↘	Disparition	"	
M	8	Corticoïdes désensibil. Cures	"		Inchangées			"	Normale
F	14 1/2	Corticoïdes Cures Cromoglycate	"				↘ transitoire	"	

Tableau N° 3 – TABLEAU RECAPITULATIF DE L'HISTOIRE CLINIQUE DES 9 CAS D'ASTHME DE TYPE IV

Sexe	âge années	traitement antérieur	indications	traitement associé	fréquence des crises	intensité des crises	gêne entre crises	tolérance	croissance
F	11		état de mal		Disparition rapide			bonne	
M	4	désensibilisation	"	théophylline anti-histamin.	"	"		"	
F	5	corticoïdes	"		"	"		"	
M	7		"		"	"		"	

Tableau n° 4 - Récapitulatif de l'histoire clinique des 4 cas d'état de mal asthmatique

I - ACTIVITE THERAPEUTIQUE

A - Critères de jugement

Nous nous sommes tenus dans cette étude à des critères essentiellement subjectifs d'amélioration clinique : effet sur l'existence éventuelle d'une dyspnée en dehors des crises, modifications de l'intensité et de la fréquence des crises, effet sur d'éventuelles manifestations allergiques associées. En ce qui concerne la tolérance du traitement, nous nous sommes surtout intéressés à la croissance.

B - Efficacité du traitement

Nous envisagerons dans un premier temps les résultats thérapeutiques dans leur ensemble, puis nous les étudierons en fonction de divers facteurs (type d'asthme, traitements antérieurs et traitements associés, modalités du traitement).

1) Appréciation globale

Intensité des crises

Le tableau n° 5 nous montre que le produit semble diminuer l'intensité des crises dans 3/4 des cas environ ; cette amélioration est transitoire et limitée à la durée du traitement dans 15 % des cas. Elle est plus durable dans 62 % des cas.

Intensité des crises				
Inchangée	diminution pendant traitement	diminution persistant après traitemt	disparition	TOTAL
6	4	9	7	26

Tableau n° 5 - Evolution de l'intensité des crises sous traitement

Fréquence des crises

Nous avons pu tirer de 16 dossiers une valeur relativement précise de la fréquence des crises avant traitement et en fin de traitement.

Le tableau n° 6 fournit la valeur moyenne de ces fréquences ; un test statistique montre une diminution de la fréquence des crises après traitement. Le tableau n° 6 bis réunit tous les cas où une estimation plus ou moins précise de la fréquence des crises a été possible. Il montre une diminution de la fréquence des crises sous traitement dans 87 % des cas. Cette diminution de fréquence est strictement limitée à la durée du traitement dans 13 % des cas.

Fréquence moyenne des crises : nombre de crises par semaine	
Avant traitement	En fin de traitement
4,5 (16)	1,3 (16)

Tableau n° 6 - Evolution de la fréquence des crises sous traitement

Comparaison de moyennes par le test de Student :
$t = 3,2$
Différence significative avec $p \leq 0,01$

Fréquence des crises				
Inchangée	diminution pendant traitement	diminution persistant après traitemt	disparition	TOTAL
3	3	12	5	23

Tableau n° 6 bis - Evolution de la fréquence des crises sous traitement : appréciation qualitative

Gêne respiratoire en dehors des crises

- Sur les enfants qui présentaient une gêne en dehors des crises :
  - . 2 fois la gêne a disparu
  - . 1 fois elle a diminué en cours de traitement pour reprendre à son arrêt
  - . 2 fois l'amélioration a persisté après arrêt du traitement.

Manifestations allergiques associées

Chez 7 enfants existait soit une toux spasmodique, soit une rhinite. Ces manifestations ont disparu sous traitement dans 3 cas (43 %), et simplement diminué dans 4 cas (57 %).

Ces divers critères ont été résumés dans une note globale d'efficacité, comme le montre le tableau n° 7.

Echec	Amélioration	Succès	Total
3	17	12	32

Tableau n° 7 - Appréciation globale des résultats thérapeutiques

Ce tableau nous montre que le traitement semble avoir été efficace dans 90 % des cas ; nous allons préciser dans les lignes qui suivent l'expression des résultats en fonction de quelques facteurs.

2) Appréciation des résultats en fonction du type d'asthme et des modalités thérapeutiques

Résultats en fonction du type d'asthme

Le tableau n° 8 nous montre une amélioration clinique dans 89 % des cas pour les asthmes de type III et IV.

L'amélioration au cours des états de mal est constante.

Cette légère différence apparente d'efficacité n'est pas statistiquement significative, et peut fort bien n'être due qu'à une appréciation plus ou moins sensible de l'évolution clinique selon l'état du malade avant le traitement.

Enfin, nous avons vu plus haut que dans nos 5 cas d'asthme à dyspnée continue, le traitement semblait avoir un effet favorable.

Résultats traitement / Type de traitemt	Echec	Amélioration	Succès	Total
Asthme III	2	14	3	19
Asthme IV	1	4	4	9
Etat de mal			4	4

Tableau n° 8 - Appréciation des résultats thérapeutiques en fonction du type d'asthme

Résultats en fonction du type de Tetracosactide employé

Le tableau n° 9 est difficilement interprétable en raison de très faibles effectifs dans deux des groupes thérapeutiques :

- Tetracosactide-immédiat
- Association dans le temps des deux groupes de Tetracosactide.

Cependant, il n'apparaît pas, au vu de ces chiffres, de différences évidentes entre les résultats des deux types de Tetracosactide.

Résultats traitemt / Type de traitemt	Echec	Amélioration	Succès	Total
Tetracosactide R. seul	2	13	6	21
Tetracosactide It seul		1	2	3
Tetr. R + Tetr. It	1	3	4	8

Tableau n° 9 - Appréciation des résultats thérapeutiques en fonction de la forme de Tetracosactide utilisée

Résultats en fonction des médications associées

L'association avec le cromoglycate disodique étant, dans notre étude, la plus fréquente, nous nous sommes demandés si une part des résultats observés était imputable à cette association. Le tétracosactide nous paraît dans ces asthmes sévères, indispensable pour obtenir la liberté respiratoire nécessaire à l'utilisation du chromoglycate. Il peut, dans les cas favorables, être ensuite progressivement abandonné. Quelques injections ultérieures, plus ou moins espacées, peuvent être nécessaires pour surmonter des difficultés passagères favorisées par des causes multiples : météorologiques, infectieuses, psycho-affectives.

Le tableau n° 10 nous montre des résultats tout à fait similaires, que les malades aient reçu ou non du cromoglycate. Ces résultats qui ne préjugent en rien de l'efficacité du cromoglycate, éliminent dans notre étude tout biais relatif à cette association.

Résultats du traitement / Traitement	Echec	Amélioration	Succès	Total
Tetracosactide + cromoglycate	1	7	3	11
Tetracosactide seul	2	10	9	21

Tableau n° 10 - Appréciation des résultats en fonction de l'association avec le Cromoglycate disodique

II - TOLERANCE

Réactions d'hypersensibilité

Sur le plan clinique, aucune réaction d'hypersensibilité n'a été notée, ce qui tend à confirmer la faible antigénicité de ce produit.

Effet sur la croissance

Nous avons figuré sur les graphiques ci-après les courbes de poids et de taille pour 5 de nos dossiers particulièrement précis. Nous avons également représenté sur les mêmes graphiques la courbe de croissance théorique correspondant à l'âge et au sexe de chacun de ces enfants.

Nous voyons que, dans tous les cas, la vitesse moyenne de croissance des enfants est supérieure ou égale à la vitesse de croissance théorique.

Il semble donc que, contrairement aux corticoïdes, le Tetracosactide ne perturbe pas la croissance staturale.

Perturbations hormonales

Chez deux des enfants subissant un traitement au long cours par le Tetracosactide, on a pratiqué des dosages hormonaux des 17 hydroxy et des 17 céto-stéroïdes urinaires :

- à distance de toute administration de Tetracosactide d'une part,

- tout de suite après injection de Tetracosactide, d'autre part.

Ces dosages montrent une bonne réponse des surrénales, après stimulation par le Tetracosactide et des chiffres nettement supérieurs aux chiffres de départ (tableau n° 11).

		Avant Tétracosact.	Après Tétracosact.
Garçon 14 ans 1/2	17 OH	0,5 mg/ 24 h	11,5 mg
	17 céto	4 mg	5 mg
Fille 12 ans	17 OH	2 mg	7,5 mg
	17 céto	0,5 mg	1,5 mg

Tableau n° 11 - Elimination urinaire des 17 hydroxystéroïdes et des 17 cétostéroïdes avant et après une injection de Tétracosactide chez deux enfants

Effet mélanotrope

Aucune modification de la pigmentation cutanée n'a été notée chez ces enfants.

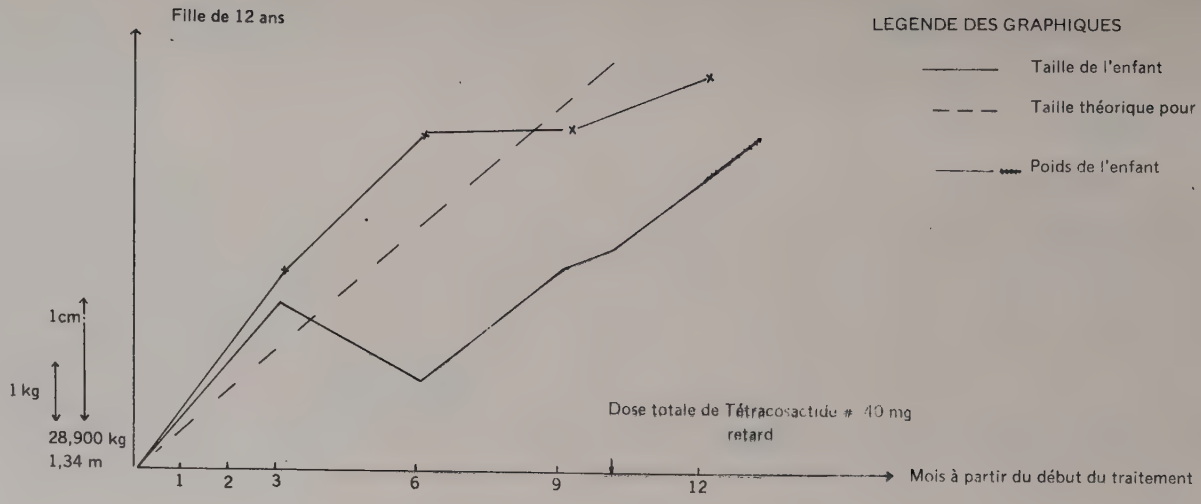
Accidents digestifs

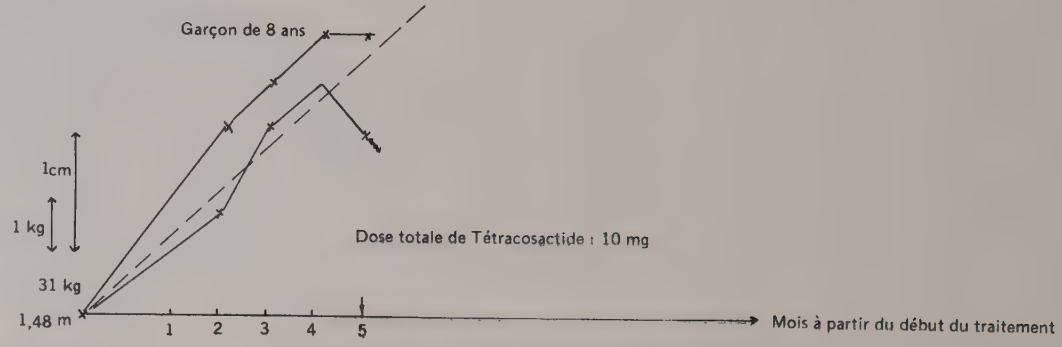
Il n'a été observé aucun trouble digestif mineur, ni aucun accident grave imputable au traitement.

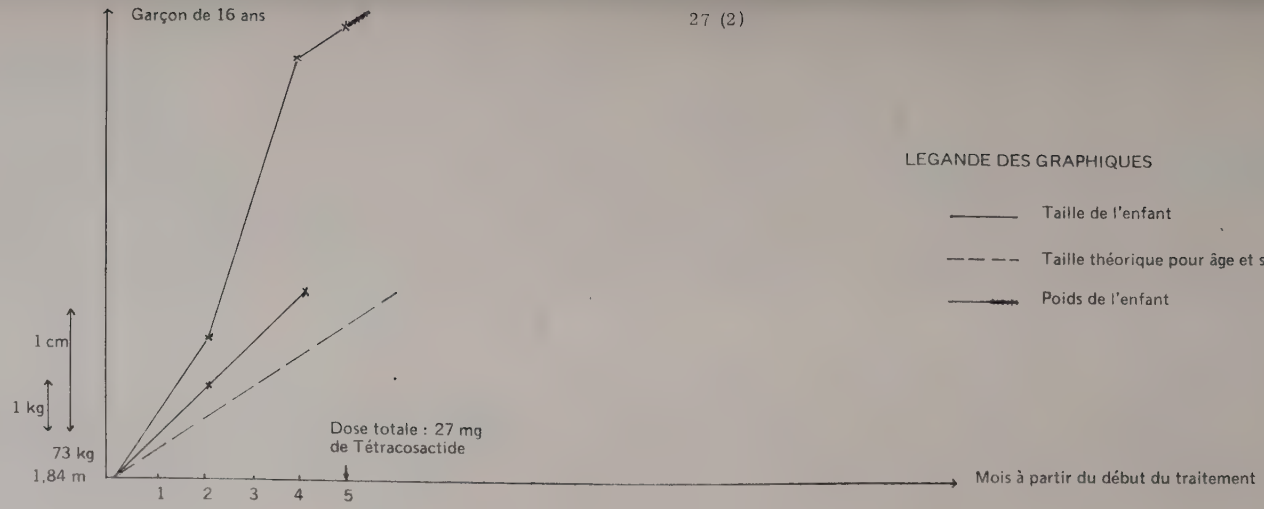
Nous n'avons aucune information concernant d'autres effets secondaires de la corticothérapie :

- troubles hydroélectrolytiques
- perturbation de la tension artérielle
- ostéoporose
- troubles psychiques
- troubles de la répartition des graisses.

°
° °


Fille de 12 ans
LEGENDE DES GRAPHIQUES
Taille de l'enfant
Taille théorique pour âge et sexe
Poids de l'enfant
1cm
1 kg
28,900 kg
1,34 m
Dose totale de Tétracosactide # 40 mg
retard
1
2
3
6
9
12
Mois à partir du début du traitement


Garçon de 8 ans
1cm
1 kg
31 kg
1,48 m
Dose totale de Tétracosactide : 10 mg
1
2
3
4
5
Mois à partir du début du traitement

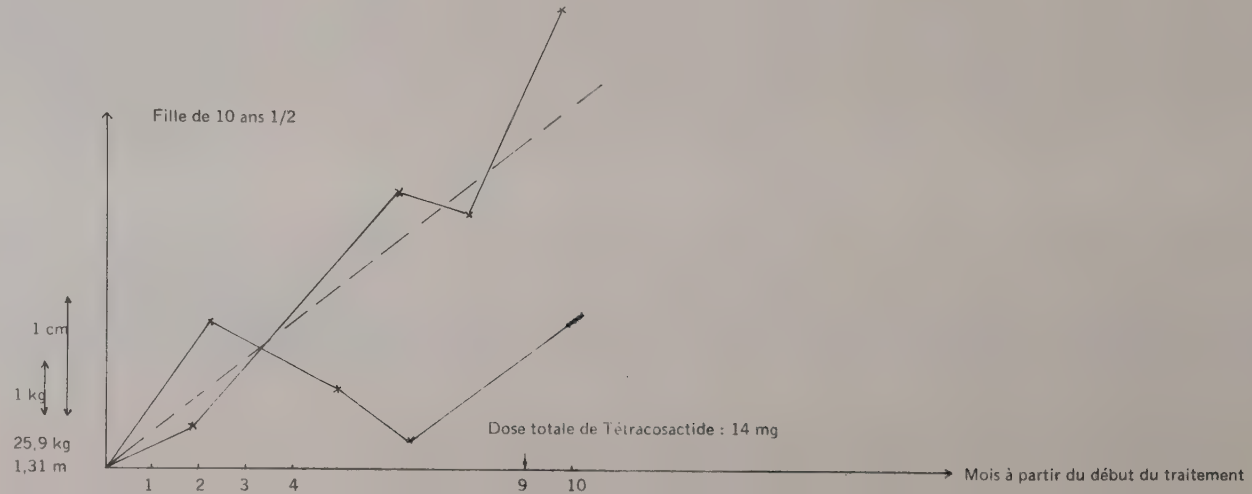


LEGANDE DES GRAPHIQUES

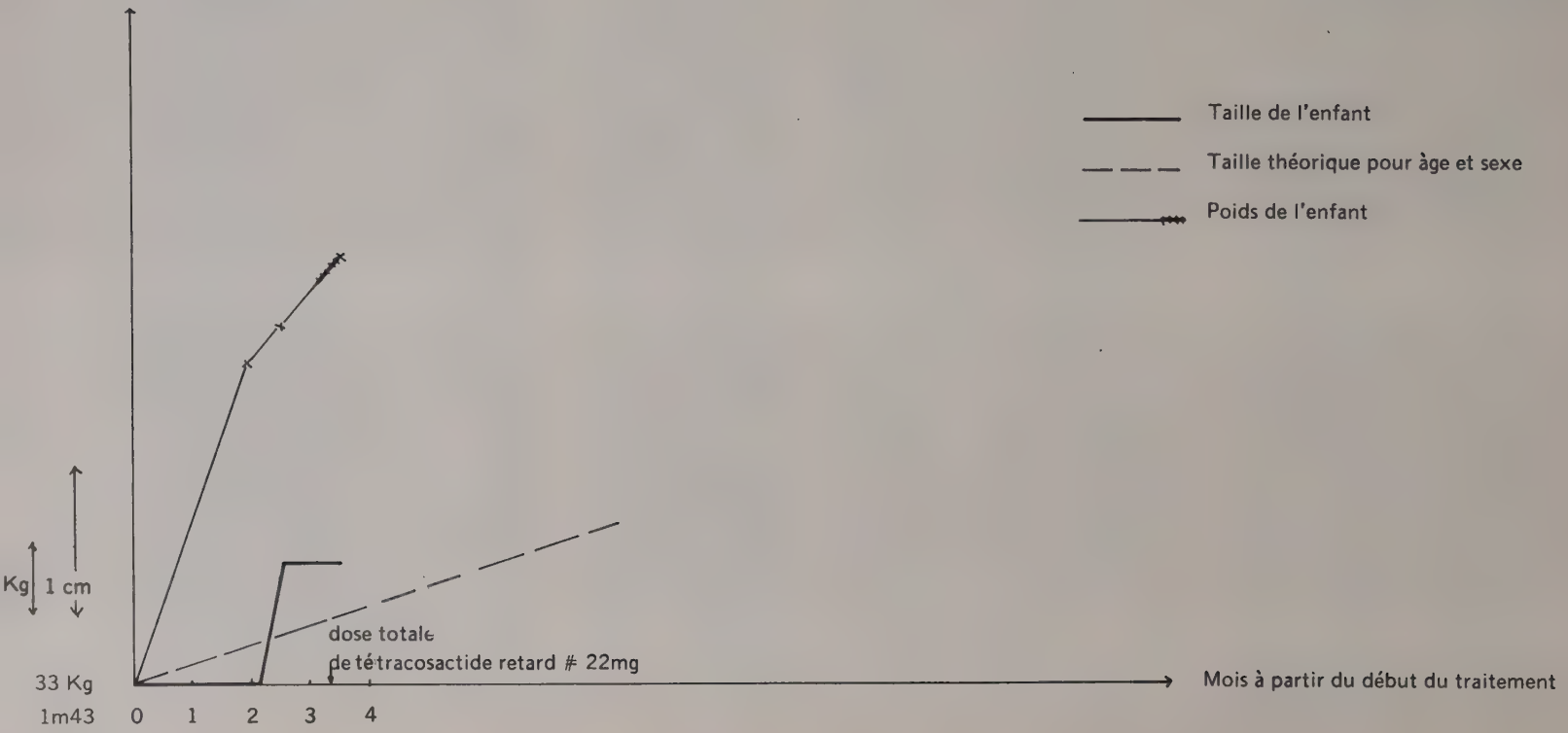
Taille de l'enfant

Taille théorique pour âge et sexe

Poids de l'enfant



Fille 14 ans


LEGENDE DES GRAPHIQUES
Taille de l'enfant
Taille théorique pour âge et sexe
Poids de l'enfant
Kg
1 cm
dose totale
de tétracosactide retard # 22mg
33 Kg
1m43
0
1
2
3
4
Mois à partir du début du traitement

DISCUSSION

I - MECANISME D'ACTION DES GLUCORTICOÏDES ET DE L'ACTH DANS L'ASTHME

Sur le plan immunologique, la crise d'asthme peut répondre à deux types de réactions :

- l'une dite anaphylactique, réaginique ou immédiate
- l'autre dite intermédiaire (phénomène d'Artus).

La plupart des asthmes répondent au premier type de réaction. Celui-ci fait intervenir les immunoglobulines E ou réagines fixées à la surface des mastocytes ou des polynucléaires basophiles. La réaction pneumallogène-réagine entraîne la libération par les lysozomes mastocytaires de substances telles que l'histamine et des kinines.

L'action primaire des glucocorticoïdes dans les réactions de type réaginique consiste en la stabilisation de la paroi lysozomiale des mastocytes.

Les réactions de type intermédiaire mettent en jeu des précipitines. La réaction antigène-anticorps s'effectue avec consommation du complément, qui déclenche une inflammation avec afflux de polynucléaires, dont la destruction libère des substances protéolytiques contenues dans leurs lysozomes. Dans ce type de réaction, les glucocorticoïdes stabilisent la paroi lysozomiale des polynucléaires.

II - INDICATIONS DE L'HORMONOTHERAPIE DANS L'ASTHME - PLACE DU TETRACOSACTIDE

L'hormonothérapie nous paraît indiquée chaque fois que la gravité de la maladie ou de ses conséquences n'est pas favorablement influencée par les autres thérapeutiques non hormonales, en particulier la théophylline et les bronchodilatateurs.

Les corticostéroïdes nous paraissent le médicament de choix dans deux circonstances :

1) Crises espacées et bien supportées, dans lesquelles on peut prévoir un traitement rapidement dégressif de courte durée

2) Etat de mal ou crise très sévère après corticothérapie antérieure, liée soit à l'insuffisance des doses, soit à un arrêt intempestif du traitement. L'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse à doses importantes, adaptable tous les 4 ou 6 heures, nous paraît le médicament de choix.

Par contre, dans de nombreuses autres circonstances, le Tetracosactide nous paraît préférable :

. périodes difficiles sans rémissions franches

. insuffisance respiratoire progressive justifiant une rééducation qui n'est réalisable qu'après avoir rétabli une bonne perméabilité des voies aériennes

. préparation à une thérapeutique préventive par le cromoglycate

. retour de séjour climatique bref ou prolongé dans une ambiance habituellement défavorable

. crise sévère ou état de mal sans corticothérapie antérieure importante trop prolongée.

III - ANALYSE DES RESULTATS

A - Résultats cliniques

Il existe dans la bibliographie peu de données chiffrées sur ces résultats. De toute manière, ce type d'étude clinique donne des résultats peu reproductibles et on ne peut guère comparer des chiffres établis sur des populations différentes et en fonction de critères variables selon les auteurs.

Plusieurs points nous paraissent à souligner, à l'issue de cette étude :

- l'efficacité du traitement par la β_1 - 24 corticotrophine est fréquente.

- elle semble comparable dans les types d'asthme représentés dans notre travail, c'est-à-dire les asthmes de type III et IV, l'état de mal asthmatique et l'asthme à dyspnée continue.

- Nos données ne nous permettent pas d'apporter une explication aux quelques 10 à 20% d'échecs observés. En particulier, ils ne paraissent pas dûs à une corticothérapie au long cours préalable, puisque tous les enfants avaient subi ce traitement.

B - Tolérance

La croissance staturale

C'est le point le plus préoccupant chez l'enfant. On connaît l'action perturbatrice des glucocorticoïdes sur la croissance. Ces perturbations sont dues à trois mécanismes :

- une action directe sur le cartilage de conjugaison des glucocorticoïdes, qui semblent intervenir dans le métabolisme de la chondroitine sulfate

- un effet favorisant sur le catabolisme protidique

- une hypothétique diminution de la sécrétion d'hormone somatotrope, sans doute par l'intermédiaire de l'hyperglycémie.

On a quelques raisons théoriques de penser que l'ACTH-thérapie ne doit pas ralentir la croissance staturale :

- en plus des glucocorticoïdes, l'ACTH fait sécréter par la surrénale des hormones stéroïdiques qui favorisent l'anabolisme protidique ;

- certains auteurs ont montré que l'administration d'ACTH de synthèse entraînait une augmentation de la sécrétion d'hormone somatotrope (10) (4) (8).

Plusieurs observations cliniques corroborent ces hypothèses en montrant, d'une part l'absence d'altération de la croissance au cours de traitements prolongés par la β_1-24 corticotrophine, et d'autre part, une reprise de la croissance ralentie par une corticothérapie préalable, avec souvent phénomène de rattrapage, et ceci sans accélération de la maturation osseuse (3).

Notre étude va également dans ce sens, en montrant une vitesse de croissance normale pour l'âge et le sexe, chez des enfants soumis au Tetracosactide après corticothérapie.

Autres effets hormonaux

Si le traitement par l'ACTH doit entraîner à court terme un hypercorticisme biologique, il est apparu à certains (Professeur MASSIAS - Colloque Ciba, 1969) que, à long terme, il pouvait survenir, à l'arrêt du traitement, une dépression des fonctions cortico-surrénaliennes.

D'autre part, nous ne savons pas ce qu'implique à long terme l'hypersécrétion d'hormones sexuelles, et si elle peut notamment perturber le déroulement de la puberté. Cependant, il semble que cette hypersécrétion d'hormones anabolisantes protidiques n'entraîne pas, chez l'enfant, d'accélération de la maturation osseuse (3).

M. FRIEDMANN (3) a constaté, lors de traitements intensifs et prolongés par la β_1 -24 corticotrophine, l'apparition d'un faciès cushingoïde.

D'autres auteurs ont trouvé que ce traitement entraînait aussi souvent un faciès cushingoïde que les corticoïdes (9).

Dans notre étude, ces modifications étaient le plus souvent absentes ou extrêmement discrètes.

Réaction d'hypersensibilité

Nous n'avons constaté aucune manifestation de type allergique dans notre étude, de même que la plupart des auteurs.

Autres manifestations secondaires

Nous n'avons pas observé d'ulcération de la muqueuse digestive, ni de pigmentation cutanée ; ceci est en accord avec l'étude de FRIEDMAN (3). Cet auteur n'a pas observé non plus dans son étude de perturbations de la glycémie, de la tension artérielle, ni de troubles psychiques.

Enfin, en ce qui concerne la rétention hydrosodée, elle semble identique à celle qu'entraîne les corticoïdes (9). Nous n'avons pas pu, quant à nous, tirer d'information exploitable de nos dossiers à ce sujet.

Pour conclure, il apparaît que chez l'enfant asthmatique, la B 1-24 corticotrophine, tout en possédant les mêmes propriétés thérapeutiques que les corticoïdes, n'entraîne pas certains de leurs effets secondaires, et surtout ne semble pas entraver la croissance.

Le seul inconvénient du Tetracosactide chez l'enfant est peut-être la nécessité de l'utiliser par voie injectable.

°
° °

CONCLUSION

Cette étude porte sur 32 dossiers d'enfants asthmatiques traités par la β_1 -24 corticotrophine. L'efficacité de ce traitement est apparue dans 90 % des cas ; elle a été totale dans 37 % des cas. Les résultats semblent similaires dans les diverses indications représentées dans l'étude, soit :

- l'asthme de type III (crises hebdomadaires, parfois plus fréquentes)
- l'asthme de type IV (crises quotidiennes)
- l'asthme à dyspnée continue
- l'état de mal asthmatique.

Presque tous les enfants avaient antérieurement reçu fréquemment des corticoïdes. Même dans ces conditions, la réponse surrénalienne à la B 1-24 corticotrophine est satisfaisante.

Aucun effet secondaire de la médication n'a été constaté. Nous n'avons pas observé d'accidents imputables à une sensibilisation au médicament. Et surtout, la croissance s'est poursuivie normalement, alors qu'elle est toujours freinée par des doses importantes de corticoïdes.

Il apparaît donc que la β_1 -24 corticotrophine a, dans la majeure partie des cas, une activité similaire à celle des corticoïdes, et qu'elle n'en a pas certains effets secondaires, dont les plus spécifiques et les plus graves dans l'enfance sont les troubles de la croissance.

°

° °

Vu, le Président de Thèse

André MEYER

Vu, le Doyen de la Faculté

Henri JEROME

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - BESSER G.M., BUTLER P.W.P., PLUMPTON F.S.
Adenotrophic action of long-acting tetracosactrin compared with corticotrophin-gel
Brit. Med. J. 1967, 4, 391.

2 - BONNET H., JEAN R., RIEU D.
Pathogénie de l'asthme
La Méd. Infant., 1971, 1, 7.

3 - FRIEDMAN M., STRANG L.B.
Effect of long-term corticosteroïdes and corticotrophin on the growth of children
Lancet, 1966, 2, 568.

4 - IKKOS D., PANTELAKIS S., KATSICHTIS P., VELENTZAS C.
Effect of corticotrophin on plasma growth-hormone
Lancet, 1970, 1, 1401.

5 - LANDON J., JAMES V.H.T., CRYER R.J., WYNN V., FRANKLAND AN.
Adenotrophic effects of a synthetic polypeptid : B 1-24 corticotrophin in man
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 1206.

6 - LANDON J., WYNN V., JAMES V. H. T., WOOD J. B.
Adrenal response to infused corticotrophin in subjects receiving glucocorticoïds
J. Clin. Endocr. 1965, 25, 602.

7 - NELSON J. K., NEILL D. W., MONTGOMERY D. A. D., MAC KAY J. S., SHERIDAN B., WEAVER J. A.
Synacttren depot adrenal response in normal subjects and corticotrophin treated patients
Brit. Med. J., 1968, 1, 557.

8 - PANDOS P., STRAUCH G., BRICAIRE H.
Corticotrophin induced growth hormone release
Lancet, 1970, 2, 527.

9 - TREADWELL B. L. J., SEVER E. D., SAVAGE O., COPEMAN W. S. C.
Pituitary adrenal function during corticosteroïd therapy
Lancet, 1964, 1, 1121.

10 - ZAHND G. R., NADEAU W., VON MUHLENDAHL K. E.
Effect of corticotrophin on plasma levels of human growth hormone
Lancet, 1969, 2, 1278.

°
° °